

肝硬変の新しい治療戦略：その理論的検討

内科 森井 和彦、山本 岳玄、岸田 裕志、
奥新 浩晃、上坂 好一
内科病棟看護師 藤井 育枝、村上 恵美、家村 香織、山本 沙織、
安井 裕美、古川真梨絵
薬剤師 谷水久美子、樋本 真紀
管理栄養士 笹野 優子、早瀬 寛子

Key words： ソラフェニブ、コーヒー、メトホルミン

はじめに

肝硬変は、1年死亡率が1%の早期肝硬変から、57%の非代償性肝硬変まで、5つのstageに分けられる¹⁾。代償性肝硬変の中で食道静脈瘤のない段階がstage 1であるが、概して栄養状態がよく症状も少ない早期肝硬変であるため、これまであまり注目されない患者層であった。治療はあくまで非代償性肝硬変に対して対症療法的に行われ、腹水、浮腫、肝性脳症を管理して、食道静脈瘤には内視鏡治療が行われる。このように肝硬変は慢性肝障害の終末像であり、肝臓移植以外に根本的な治療法はないと考えられてきた。

ところが最近、まさにパラダイムシフトといえる、積極的な治療介入による新しい肝硬変の治療戦略が注目されている²⁾。考え方を根本的に変えて、早期肝硬変から進行させないことに重点を置き、stage 1こそ積極的に治療介入するべきtargetと考えるのである。心臓血管病のリスク管理方法を参考にして、ライフスタイルの改善指導と薬物療法を併用し、肝硬変の診療を受け身から攻めの姿勢で行う。その際stage 1の患者は概ね無症状であるため、治療によりQOLに悪影響を与えない配慮も必要である。我が国の厳しい財政状況を鑑みると、費用対効果の点から安価で比較的安全な薬を使用することが望ましい。

当院肝臓内科では毎週多職種カンファレンスを行い、肝硬変患者の様々な問題を広い視野から検討している。信頼できる研究論文を渉猟した結果、肝硬変の進展を抑制する方法に関して目から鱗が落ちるような新しい事実が揃ってきた。今後、肝硬変の新しい治療戦略を遂行してゆくにあたって、その理論的背景となる知見を報告したい。

Sorafenibの肝硬変に対する作用

Sorafenib（ネクサバル®）の適応は肝細胞癌であるが、背景の肝硬変の進展を抑制する可能性があるため、はじめに検討する。

Sorafenibは血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）下流のMAP kinase経路のRaf serine-threonine kinase、VEGFR-1～-3や血小板由来増殖因子受容体（PDGFRs）などのtyrosine-kinaseに対する、multi-kinase阻害剤である。VEGFやPDGFなどの増殖因子は血管内皮細胞や肝星細胞HSC^{##}の増殖や分化、遊走を誘導し、血管新生をもたらす。

肝硬変に伴う循環亢進状態のため腸管の血流が増加し、門脈圧が亢進して門脈大循環側副血管網が発達した結果、食道・胃静脈瘤が生じる。VEGFやPDGFは腸間膜における新生血管の発達に関与する³⁾。SorafenibはVEGFやPDGFを阻害して、腸間膜の血管新生や門脈側副路の発

##：hepatic stellate cell

達を抑制し、門脈圧を低下させる⁴⁾。

さらに Sorafenib は PDGF の阻害や、MAP kinase 経路の ERK や Akt/p70S6K のリン酸化抑制により、HSC の活性化を制御し、そのことが肝線維化や炎症、血管新生を防ぐ^{5,6)}。HSC は血管の pericyte として収縮・弛緩することで肝微小循環を調整している。肝硬変では PDGF の分泌亢進により HSC が緊張し、類洞内皮細胞における酸化窒素 (NO) 合成酵素の活性が低下して、ともに門脈圧亢進に傾く⁷⁾。

Sorafenib はこれらの作用を抑制して門脈圧を下げ、静脈瘤の発達を緩和する効果が期待される^{8,9)}。つまり Sorafenib は肝硬変や門脈圧亢進症の進展を抑制する可能性がある¹⁰⁾。

Sorafenib は腫瘍細胞の増殖と血管新生を抑制するが、やがて骨髓由来の単球・マクロファージが腫瘍内に動員され、コロニー刺激因子 1、間質由来因子 1α、VEGF が上昇する。これらはマクロファージに関連した Sorafenib 治療抵抗性の原因となる。Zoledronic acid (ZA) は固形癌患者の骨転移を予防し治療する、破骨細胞をターゲットにした転移抑制薬である。破骨細胞は骨に homing したマクロファージであるから、Sorafenib と ZA を併用すると、腫瘍に動員されるマクロファージを減らし、相乗効果が得られる可能性がある¹¹⁾。現在のところ Sorafenib は単独で投与される抗癌剤であるが、骨転移症例では ZA との併用が有望である。

ライフスタイルと嗜好品

メタボリックシンドロームや非アルコール性脂肪性肝疾患 NAFLD^{#b} は肝線維化をより進行させ、慢性肝疾患の予後に影響する。C 型慢性肝炎で肝線維化が進行すると、インスリン抵抗性が出現して肥満傾向になり、抗ウイルス療法の感度は低下して¹²⁾、肝細胞癌や肝臓関連死のリスクが高まる¹³⁾。

近年コーヒーとチョコレートについて注目す

べき研究結果が報告されている。コーヒーを飲む人では全死亡および原因別死亡（心疾患、呼吸器疾患、脳卒中、外傷および事故、糖尿病、感染症）がともに減少し、その効果は摂取するコーヒーの量に応じて強くなった^{14, 15, 16)}。ウイルス性肝炎やメタボリック症候群などの肝疾患危険群において、コーヒーを好む人では肝機能検査値が良く、肝線維化が有意に抑制されていた^{17, 18)}。C 型慢性肝炎患者の抗ウイルス治療によるウイルス駆除率は、1 日に 3 杯以上のコーヒーを飲むと高くなり、さらに組織学的な肝炎の活動性も改善した。コーヒーは肝細胞癌のリスクと肝硬変に進行するリスクも低下させた^{19, 20)}。

コーヒーには死亡率に影響する 1000 以上の化合物が含まれる。最も研究された化合物はカフェインであるが、多くの研究でコーヒー中のカフェインの有無で死亡率、疾患率に差がなかったことから、カフェイン以外の化合物が重要らしい。例えば、ポリフェノールを含む抗酸化物質、cafestol、kahweol^{#c}、酸化ストレスを防ぐ豆エキス成分などが挙げられる。コーヒーは肝臓において抗酸化作用を発揮し、薬物代謝を高める作用もある。

ダークチョコレート^{#d} は食後の胃腸の血流量は変えないのに門脈圧の上昇を抑える²¹⁾。これは肝臓の血管内皮細胞の機能改善によると考えられる。ダークチョコレートは血圧や認知機能、インスリン抵抗性を改善する効果も持っており、日本人^{#e} がもっと摂取してよい嗜好品である^{22, 23, 24)}。

糖尿病

2 型糖尿病や肥満は肝細胞癌をはじめとした多くの癌のリスク要因である^{25, 26)}。肝細胞

#c：コーヒー油剤の非 triglyceride 脂質成分

#d：カカオ分が一定以上含まれるチョコレート。60% 以上を指すことが多い。

#e：国別の一人当たりのチョコレート消費量は中国 0.6、日本 1.7、米国 5.3、英国 9.5、ドイツ 11.5 (Kg/年：文献 24)

#b：non-alcoholic fatty liver disease

癌を含む多くの癌細胞表面にはインスリンと insulin-like growth factor-1 (IGF-1) の共用レセプターが表出している。インスリンは細胞増殖を促進し、間接的に IGF-1 の血中濃度を上昇させ、これらの作用が発癌に影響を与える (insulin-cancer hypothesis)^{27, 28)}。肝硬変や NAFLD はインスリン抵抗性と高インスリン血症を招き、インスリン製剤や SU 剤を投与すると血中インスリン濃度はさらに上昇する。

一方、経口糖尿病薬のメトホルミンはインスリン抵抗性を改善し、血中インスリン濃度を低下させる。メトホルミンは大腸や膵臓、乳腺などの癌の発生を抑制するが²⁹⁾、肝細胞癌や肝内胆管癌でも発癌抑制効果が確認された^{30, 31, 32, 33, 34)}。メトホルミンにより AMPK^{hf} が活性化されると、肝臓における糖新生は抑制され、また筋肉へのブドウ糖の取り込みが増す。活性化した AMPK は mTOR^{hg} を不活化し、癌抑制遺伝子に関連する S6 kinase を活性化することで発癌を抑制する³⁵⁾。さらにメトホルミンは cyclin D1 と retinoblastoma protein の生成を阻害し、細胞分裂を G₀/G₁ 期で止めて増殖を抑制する³⁶⁾。メトホルミンには乳酸アシドーシスの危険性が指摘されているが、この副作用は GFR<30mL/min の患者では問題になるが、代償性肝硬変の患者では認められない。

抗ウイルス療法

核酸アナログ製剤の登場により、B 型肝炎の治療は大きく変わった。特に entecavir と tenofovir は耐性ウイルスの出現率が低く、長期に抗ウイルス療法を継続できるので、肝炎症所見が改善し病期の進行が停止する。血中の B 型肝炎ウイルス量が減少すると、肝細胞癌の発生も抑えられ³⁷⁾、以前は不可逆的と考えられていた進行した肝硬変の線維化も改善することが判ってきた³⁸⁾。

一方、C 型肝炎患者の抗ウイルス療法は患

者の高齢化も進んでおり、B 型に比べて難しい。しかし、インターフェロンを含まないプロテアーゼ阻害剤およびポリメラーゼ阻害剤の併用療法は副作用が少なく、我が国に多い genotype-1b および-2 群の C 型肝炎には非常に有効である^{39, 40)}。今後数年以内に C 型肝炎の治療は大きく進歩する可能性が高い。

非選択的ベータ遮断薬 Nonselective beta-blocker (NSBB)

肝硬変症では門脈血管抵抗の上昇と門脈血流量の増加のため門脈圧が亢進する。門脈血管抵抗の上昇は肝硬変の構造的な歪みの結果であるが⁴¹⁾、同時に肝臓内の血管緊張の増加と血管内皮細胞の機能不全も影響している。肝臓内血管緊張の増加は血管収縮のためであるが、これは主に血管内皮性因子、その中でも NO が減少することが原因である⁴¹⁾。その一方で腸管血管では NO の過剰産生があり、循環亢進状態を引き起こす⁴²⁾。

NSBB のプロプラノロールは門脈圧を低下させ、静脈瘤出血の予防に有用である⁴¹⁾。NSBB のカルベジロールにはアルファ 1 遮断作用による弱い血管拡張作用もあるため、プロプラノロールより更に門脈圧や肝血管緊張を低下させる⁴³⁾。NSBBs は門脈圧を下げるだけでなく、食道・胃側副血行路や静脈瘤の血流も減少させる。奇静脈血流の減少は門脈血流の減少より目立ち、門脈以上に静脈瘤の圧が低下するので、出血の危険性は大きく下がる^{44, 45)}。

最近、NSBBs は血管新生を抑制し、側副血行路の発達を抑える効果を持つと指摘されている。VEGF および線維芽細胞成長因子 bFGF の遺伝子発現を抑制し、毛細血管内皮細胞の apoptosis を引き起こすことが、機序として考えられている⁴⁶⁾。

NSBBs には Bacterial translocation (BT) と特

#f: adenosine-monophosphate-activated protein kinase
#g: mammalian target of rapamycin

#h: 肝小葉の門脈や時に肝静脈が再生結節で圧迫される、線維化でひきつれる、肝小葉が虚脱する、門脈や肝静脈が血栓化する。

発性細菌性腹膜炎の頻度を減らす効果も指摘されている⁴⁷⁾。

スタチン、アスピリンによる発癌予防

スタチンはNOの利用能を増やすことで肝臓内の血管抵抗を減らして門脈圧を緩和し、一方で全身の血行動態には影響を与えない^{48, 49, 50)}。更に驚くべきことに、スタチンにより肝細胞癌を含むいくつかの癌の危険率が減少することが判ってきた^{51, 52, 53, 54)}。そのメカニズムについては不明の点も多いが、一応次のように考えられている⁵⁵⁾。1) メバロン酸経路の下流、すなわち geranylgeranyl pyrophosphate および farnesyl pyrophosphate の産生を抑制することが、腫瘍細胞の増殖抑制と apoptosis につながる、2) proteasome pathway を抑制し、細胞分裂や成長を抑える。

スタチンやメトホルミに加えて、アスピリンにも肝細胞癌の発癌抑制効果があることが指摘されている^{56, 57)}。アスピリンは prostaglandin-endoperoxide synthase 2 を阻害することで phosphatidylinositol 3-kinase (PI 3 K) シグナル伝達を抑え、PIK 3 CA 変異大腸癌に抑制効果を示す⁵⁸⁾。アスピリンは AMPK、p21、ER ストレスや autophagy 系を介して、肝癌細胞に酸化ストレス、代謝ストレスをもたらし、細胞分裂周期の停止と apoptosis を誘導する⁵⁹⁾。一方、非ステロイド性抗炎症薬 NSAID は慢性肝疾患による死亡リスクは低下させるが、肝細胞癌のリスク低減については肯定・否定の相反する報告がある⁶⁰⁾。少なくとも進行した肝硬変患者に対する NSAID の投与は避けるべきである⁶¹⁾。

肝硬変における免疫学的変調と Probiotics

腸内細菌叢は主に嫌気性菌で構成され、常に平衡状態を保って宿主と共生的生態系を構成する。肝硬変患者では免疫学的因子[#]、胃液の酸度、

#：肝硬変患者は免疫細胞の遊走能や抗菌能、好中球の貪食作用や、循環免疫細胞のエフェクター機能が低下している。門脈圧亢進に続く脾臓うっ血のため、腸間膜血管に貪食細胞が移動して

膵胆道分泌液、そして腸蠕動の異常により、腸内細菌叢が変化してグラム陰性好気性菌が優勢になる。このため BT や腸上皮の透過性亢進が起り、特発性菌血症や特発性細菌性腹膜炎をはじめとする多く合併症が発生する⁶²⁾。

Probiotics は消化管粘膜に付着して消化に対して耐性を持ち、そして十分な量を摂取すると宿主の健康状態に有益な微生物と定義される⁶³⁾。Probiotics は宿主の腸管免疫細胞の貪食活性と IgA 分泌を高めて病原性細菌の付着や侵入を阻止し、感染症に対する耐性を強める。Probiotics は短鎖脂肪酸の増加と大腸 pH の低下、成長因子の誘導により、腸管の正常細菌叢の増殖と機能を維持し、潜在的に病原性をもつ細菌集団の中に平衡状態を作り出す⁶⁴⁾。

Probiotics は腸管の微生物学的環境を整えるだけでなく、サイトカイン免疫調節によって炎症のカスケードを修正し、そして NF- κ B[#] に直接作用して炎症性サイトカインを減らす^{63, 65)}。Probiotics は抗生物質ほど高額ではないし、長期投与においても耐性菌の心配がない。NSBBs や腸管運動を促進する薬剤 (アセナリン[®] など) との併用も相乗効果が期待できる⁴³⁾。

おわりに

多職種肝臓内科チームで検討した肝硬変治療に関する新しい知見を報告した。B 型肝炎や C 型肝炎の治療法が格段に進歩したため、今後は肝硬変や肝細胞癌は減少するだろうと予想された矢先、NAFLD が登場してきた。国民の 20% が NAFLD、そのうち 10% が NASH^{#k} と控えめに見積っても、国内の肝硬変予備軍は軽く 100 万人を超える。NAFLD はまさに生活習慣に根ざした疾患であり、肥満や体重を減らすライフスタイルの是正がきわめて重要である。たばこをやめて、1 日に少なくとも 3 杯のコーヒーを飲

粘着することが妨げられる。肝臓においては、星細胞の数と機能の低下、殺菌活性、細菌産物の貪食作用と遊走性の低下も認められる。

#j：nuclear factor-kappa B

#k：non-alcoholic steatohepatitis

むよう、すべての肝疾患患者に奨励するべきである。ダークチョコレートやProbioticsも勧められる。高血糖、高脂血症、高血圧の治療は、肝疾患の進行を止める観点も考慮する。今回報告した知見を理論的背景にして、これから肝硬変の進行を防ぐ積極的な治療戦略を遂行していきたい。

文献

- 1) D'Amico G et al.: Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 44: 217–31, 2006
- 2) Tsochatzis EA et al.: New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. *Hepatology* 56: 1983–1992, 2012
- 3) Semela D et al.: Platelet-derived growth factor signaling through ephrin-B 2 regulates hepatic vascular structure and function. *Gastroenterol* 135: 671–679, 2008
- 4) Mejias, M. et al.: Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology* 49: 1245–1256, 2009
- 5) Wang Y et al.: New insights into the antifibrotic effects of sorafenib on hepatic stellate cells and liver fibrosis. *J Hepatol* 53: 132–144, 2010
- 6) Hong F et al.: Antifibrotic Activity of Sorafenib in Experimental Hepatic Fibrosis: Refinement of Inhibitory Targets, Dosing, and Window of Efficacy In Vivo. *Dig Dis Sci* 58: 257–264, 2013
- 7) Hennenberg M et al.: Sorafenib targets dysregulated Rho kinase expression and portal hypertension in rats with secondary biliary cirrhosis. *Br J Pharmacol* 157: 258–270, 2009
- 8) Pinter M et al.: The effects of sorafenib on the portal hypertensive syndrome in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma-a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 35: 83–91, 2012
- 9) Coriat R et al.: Reversible decrease of portal venous flow in cirrhotic patients: a positive side effect of sorafenib. *PloS one* 6: e16978, 2011
- 10) Shah VH et al.: Antiangiogenic therapy: not just for cancer anymore?. *Hepatology* 49: 1066–1068, 2009
- 11) Zhang W et al.: Depletion of Tumor-Associated Macrophages Enhances the Effect of Sorafenib in Metastatic Liver Cancer Models by Antimetastatic and Antiangiogenic Effects. *Clin Cancer Res* 16: 3420–3430, 2010
- 12) Charlton M et al.: Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 43: 1177–1186, 2006
- 13) Nkontchou G et al.: Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *J Hepatol* 53: 827–833, 2010
- 14) Sugiyama K et al.: Coffee consumption and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in Japanese women. *J Nutr* 140: 1007–1013, 2010
- 15) Tamakoshi A et al.: Effect of coffee consumption on all-cause and total cancer mortality: findings from the JACC study. *Eur J Epidemiol* 26: 285–293, 2011
- 16) Freedman ND et al.: Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 366: 1891–1904, 2012
- 17) Molloy JW et al.: Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 55: 429–436, 2012
- 18) Ruhl CE et al.: Coffee and Tea Consumption Are Associated With a Lower Incidence of Chronic Liver Disease in the United States. *Gastroenterol* 129: 1928–1936, 2005
- 19) Shimazu T et al.: Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: Pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 116: 150–154, 2005

- 20) Inoue M et al.: Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst*97: 293–300, 2005
- 21) De Gottardi et al.: Dark Chocolate Attenuates the Post-Prandial Increase in HVPg in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension. *J Hepatol*52: S9, 2010
- 22) Desideri G et al.: Benefits in cognitive function, blood pressure, and insulin resistance through cocoa flavanol consumption in elderly subjects with mild cognitive impairment: the Cocoa, Cognition, and Aging ,CoCoA study. *Hypertension*60: 794–801, 2012
- 23) Larsson SC et al.: Chocolate consumption and risk of stroke: a prospective cohort of men and meta-analysis. *Neurology*79: 1223–1229, 2012
- 24) Messerli FH: Chocolate consumption, cognitive function, and Nobel laureates. *N Engl J Med*367: 1562–1564, 2012
- 25) Giovannucci E et al.: Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes care*33: 1674–1685, 2010
- 26) El-serag HB et al.: Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol*126: 460–468, 2004
- 27) Giovannucci E: Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res*35: 694–704, 2003
- 28) Calle EE et al.: Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4 : 579–591, 2004
- 29) Evans JMM et al.: Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*330: 1304–1305, 2005
- 30) Lai SW et al.: Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*107: 46–52, 2012
- 31) Lee MS et al.: Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC cancer*11: 20, 2011
- 32) Hassan MM et al.: Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer*116: 1938–1946, 2010
- 33) Donadon V et al.: Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int*30: 750–758, 2010
- 34) Chaiteerakij R et al.: Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: Association between metformin use and reduced cancer risk. *Hepatology*57: 648–655, 2012
- 35) Zakikhani M et al.: Metformin Is an AMP Kinase–Dependent Growth Inhibitor for Breast Cancer Cells. *Cancer Res*66: 10269–10273, 2006
- 36) Ben Sahra I et al.: The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D 1 level. *Oncogene*27: 3576–3586, 2008
- 37) Chen C et al.: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis b virus DNA level. *JAMA*295: 65–73, 2006
- 38) Marcellin P et al.: Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5 -year open-label follow-up study. *Lancet*381: 468–475, 2013
- 39) Gane EJ et al.: Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C. *N Engl J Med* 368: 34–44, 2013
- 40) Laferrière MV et al.: Update on Combinations of DAAs With and Without Pegylated-Interferon and Ribavirin: Triple and Quadruple Therapy More Than Doubles SVR. *Clin Liver Dis*17: 93–103, 2013
- 41) Tsao GG et al.: Management of varices and

- variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 362: 823–832, 2010
- 42) Rockey DC et al.: Nitric oxide biology and the liver: report of an AASLD research workshop. *Hepatology* 39: 250–257, 2004
 - 43) Bosch J: Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology* 51: 2214–2218, 2010
 - 44) Bosch J et al.: Effects of propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis. *Hepatology* 4 : 1200–1205, 1984
 - 45) Thalheimer U et al.: How to prevent varices from bleeding: shades of grey—the case for nonselective beta blockers. *Gastroenterol* 133: 2029–2036, 2007
 - 46) Leaute-Labreze C et al.: Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 358: 2649–2651, 2008
 - 47) Thalheimer U et al.: Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 54: 556–563, 2005
 - 48) Abraldes JG et al.: Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl₄ cirrhotic rats. *J Hepatol* 46: 1040–1046, 2007
 - 49) Abraldes JG et al.: Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 136: 1651–1658, 2009
 - 50) Shah V: Molecular mechanisms of increased intrahepatic resistance in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 41: S259–S261, 2007
 - 51) El-Serag HB et al.: Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterol* 136: 1601–1608, 2009
 - 52) Tsan YT et al.: Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 30: 623–630, 2012
 - 53) Nielsen SF et al.: Statin Use and Reduced Cancer-Related Mortality. *N Engl J Med* 367: 1792–1802, 2012
 - 54) Caporaso NE: Statins and cancer-related mortality—let's work together. *N Engl J Med* 367: 1848–1850, 2012
 - 55) Yang PM et al.: Inhibition of Autophagy Enhances Anticancer Effects of Atorvastatin in Digestive Malignancies. *Cancer Res* 70: 7699–7709, 2010
 - 56) Levy IG et al.: An Aspirin a Day: The Allure (and Distraction) of Chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 104: 2007–2009, 2012
 - 57) Wu CHH et al.: Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis b virus–related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection. *JAMA* 308: 1906–1913, 2012
 - 58) Liao X et al.: Aspirin Use, Tumor PIK 3 CA Mutation, and Colorectal-Cancer Survival. *N Engl J Med* 367: 1596–1606, 2012
 - 59) Sitia G et al.: Antiplatelet therapy prevents hepatocellular carcinoma and improves survival in a mouse model of chronic hepatitis B. *Proc Natl Acad Sci* 109: E2165–2172, 2012
 - 60) Sahasrabuddhe VV et al.: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, Chronic Liver Disease, and Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 104: 1808–1814, 2012
 - 61) Ginès P et al.: Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 361: 1279–1290, 2009
 - 62) Wiest R et al.: Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 41, 422–433, 2005
 - 63) Hernández GI et al.: Intestinal flora, probiotics, and cirrhosis. *Ann Hepatol* 7 : 120–124, 2008
 - 64) Hernandez–Gea V et al.: Role of the Microenvironment in the Pathogenesis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol* 144: 512–527, 2013
 - 65) Dapito DH et al.: Promotion of hepatocellular

carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4.
Cancer cell 121: 504–516, 2012